

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

EFFEKTIVITÄT VON LEVETIRACETAM IN DER BEHANDLUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT EPILEPSIEN UNTERSCHIEDLICHER ÄTIOLOGIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
GERWIN ALEXANDER MICHAELSEN
aus
Rendsburg
Kiel 2010

1. Berichterstatter: PD Dr. Boor

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Cascorbi

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.08.2011

gez.

0 Inhaltsverzeichnis

0 Inhaltsverzeichnis	2
0.1 Tabellenverzeichnis	2
0.2 Abbildungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
1.1 Epilepsie	3
1.1.1 Epileptischer Anfall	3
1.1.2 Epilepsie	3
1.1.3 Idiopathische Epilepsien	4
1.1.4 Symptomatische Epilepsien	4
1.1.5 Kryptogene Epilepsien	4
1.2 Das Antiepileptikum Levetiracetam	5
1.2.1 Pharmakologische Eigenschaften	5
1.2.2 Nebenwirkungsprofil	7
1.2.3 Dosierung	7
1.2.4 Wirksamkeit	8
1.3 Fragestellung	9
2 Patienten und Methodik	11
2.1 Patientenkollektiv	11
2.2 Der elektronische Behandlungskalender Epilepsie Epivista®	12
2.3 Datenerhebung	14
2.4 Datenauswertung	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Stichprobenbeschreibung	17
3.1.1 Gesamtstichprobe	17
3.1.2 Gruppe idiopathischer Ätiologie	20
3.1.3 Gruppe kryptogener Ätiologie	20
3.1.4 Gruppe symptomatischer Ätiologie	21
3.2 Statistische Auswertung innerhalb der Gruppen	21
3.2.1 Vergleich Dauer der „Baseline“ und Beobachtungszeit	21
3.2.2 Vergleich Anfallszahl in „Baseline“ und Beobachtungszeit	21
3.3 Statistische Auswertung im Gruppenvergleich	24
3.3.1 Anfallszahlreduktion um mehr als 50%	25
3.3.2 Anfallszahlreduktion um mehr als 90%	26

3.3.3 Erreichen von Anfallsfreiheit	27
3.3.4 Zusammenfassende Darstellung	28
4 Diskussion	29
5 Zusammenfassung	32
6 Nachtrag	34
7 Literaturverzeichnis	35
8 Lebenslauf	40
9 Danksagung	42

0.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Anzahl antiepileptisch-wirkender (Ko-)Medikamente in „Baseline“ und Beobachtungszeit	18
Tab. 2 Bedarfsmedikation in „Baseline“ und Beobachtungszeit	18
Tab. 3 Auflistung aller N=33 untersuchten Patienten	19
Tab. 4 Daten Gruppe idiopathischer Ätiologie (N=9)	20
Tab. 5 Daten Gruppe kryptogener Ätiologie (N=7)	20
Tab. 6 Daten Gruppe symptomatischer Ätiologie (N=17)	21
Tab. 7 Mehrfeldertafel Anfallszahlreduktion über 50%	25
Tab. 8 Mehrfeldertafel Anfallszahlreduktion um mehr als 90%	26
Tab. 9 Mehrfeldertafel Anfallsfreiheit unter LEV-Therapie	27

0.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Beispielgrafik Epivista®	13
Abb. 2 Beispieltabelle Epivista®	14
Abb. 3 Parallelplot der Anfallszahlen idiopathische Gruppe (N=9)	23
Abb. 4 Parallelplot der Anfallszahlen kryptogene Gruppe (N=7)	23
Abb. 5 Parallelplot der Anfallszahlen symptomatische Gruppe (N=15)	24
Abb. 6 Anfallszahlreduktion über 50%	25
Abb. 7 Anfallszahlreduktion über 90%	26
Abb. 8 Erreichen von Anfallsfreiheit	27
Abb. 9 Zusammenfassende Darstellung der Anfallszahlreduktion und des Erreichens von Anfallsfreiheit	28

1 Einleitung

1.1 Epilepsie

1.1.1 Epileptischer Anfall

Ein epileptischer Anfall ist definiert durch das Auftreten von paroxysmalen, exzessiven, pathologisch synchronisierten Entladungen von neuronalen Zellverbänden. Charakteristische Begleiterscheinungen können Bewusstseinsänderungen, motorische, sensorische, vegetative oder psychische Ereignisse sein. Je nach Weiterleitung (Propagation) der epileptischen Störung im Gehirn kommt es entweder nur zu Anfallssymptomen passend zum Entstehungsort oder bei großer Ausdehnung unter Einbeziehung von Hirnstammanteilen zum generalisierten Anfall mit Bewusstseinsverlust. (Dooze, 1995, Siemes und Bourgeois, 2001)

1.1.2 Epilepsie

Treten epileptische Anfälle häufiger als einmal auf und sind nicht durch eine unmittelbar vorangehende erkennbare Ursache provoziert, so liegt das Krankheitsbild der Epilepsie vor.

Als aktiv wird eine Epilepsie bezeichnet, wenn die betroffene Person innerhalb der letzten fünf Jahre mindestens einen epileptischen Anfall erlitten hat, unabhängig von der Durchführung einer Pharmakotherapie. In Remission befindet sich eine Epilepsie, wenn seit mindestens fünf Jahren kein Anfall aufgetreten ist. (ILAE Commission Report, 1997)

Epilepsien werden von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) klassifiziert in

- Epilepsien mit generalisierten Anfällen
- und Epilepsien mit partiellen (fokalen) Anfällen.

Es ist möglich, dass bei einem Patienten beide Anfallsformen vorkommen. Generalisierte Anfälle haben keinen klaren kortikalen Entstehungsort im Gehirn und weisen auch keine eindeutigen klinischen Zeichen eines fokalen Beginns des Anfalls auf. Sie gehen immer mit einem Bewusstseinsverlust einher.

Partielle Anfälle haben einen fokalen Beginn, dieser kann sich vor allem zu Beginn in Form einer Aura (sensorische, vegetative oder psychische Sensationen) in Abhängigkeit vom anatomischen Entstehungsort bemerkbar machen. Man unterscheidet die partiellen Anfälle in einfach partielle und komplex partielle Anfälle. Im Unterschied zum einfach partiellen Anfall ist das Bewusstsein des Patienten beim komplex partiellen Anfall beeinträchtigt und es kann zu Amnesie während oder nach dem Anfall kommen. Eine sekundäre Generalisierung der fokalen Anfälle ist möglich und wird dementsprechend als einfach oder komplex fokaler Anfall mit sekundärer Generalisierung beschrieben.

Epilepsien werden hinsichtlich ihrer Ätiologie von der Internationalen Liga gegen Epilepsie in die drei Gruppen

- idiopathische
- symptomatische
- kryptogene Epilepsien

unterteilt.

1.1.3 Idiopathische Epilepsien

Idiopathische Epilepsien sind durch altersgebundenen Beginn, bestimmte klinische Merkmale und EEG-Befunde sowie eine vermutete oder nachgewiesene genetische Disposition charakterisiert.

1.1.4 Symptomatische Epilepsien

Als symptomatisch wird eine Epilepsie betrachtet, wenn eine nachweisbare Hirnschädigung ursächlich ist. Der Zeitpunkt der Hirnschädigung kann lange zurückliegen oder Teil eines progredienten neurologischen Prozesses sein.

1.1.5 Kryptogene Epilepsien

Epilepsien, die den beiden anderen Gruppen nicht zugeordnet werden können und bei denen eine symptomatische Ursache vermutet wird, die aber nicht nachweisbar ist, werden als kryptogen bezeichnet.

(Dooze, 1998, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989, ILAE Commission Report, 1997, Siemes und Bourgeois 2001)

Bei Besser und Gross-Selbeck (2003) werden 50% der Epilepsien als idiopathisch, 33% als symptomatisch und 16% als kryptogen angegeben. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 15 Jahren geben Berg et al. (1999) 30% der Epilepsien als idiopathisch, 18% als symptomatisch und 52% als kryptogen an.

1.2 Das Antiepileptikum Levetiracetam

Das Antiepileptikum Levetiracetam (LEV) ist unter dem Handelsnamen Keppra® (Pharmazeutischer Hersteller: UCB SA, Brüssel, Belgien) seit September 2000 in der Europäischen Union zugelassen.

LEV ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

LEV ist zugelassen zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathisch generalisierter Epilepsie.

(Fachinformation Keppra®, 2009)

1.2.1 Pharmakologische Eigenschaften

Der Wirkstoff LEV ist ein Pyrrolidon-Derivat (S-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit anderen bekannten Antiepileptika verwandt (Fachinformation Keppra®, 2009). Klitgaard (2001) beschreibt das Vorhandensein einer stereoselektiven Bindungsstelle mit einer Sättigungscharakteristik, an die LEV reversibel gebunden wird und die bislang nur im ZNS nachgewiesen werden konnte. Niespodziany et al. (2001) konnten außerdem

zeigen, dass LEV eine inhibitorische Wirkung auf spannungsabhängige Calciumkanäle ausübt. In einem Modell für chronische Epilepsie (Kindling-Modell) wurde von Löscher et al. (1998) ein hocheffizienter Anfallsschutz festgestellt und LEV ein antiepileptogenes Potential zugeschrieben. Lynch et al. (2004) und Kaminski et al. (2009) konnten zeigen, dass LEV an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) bindet und diese Bindung höchstwahrscheinlich Voraussetzung für die antiepileptische Wirkung von LEV ist. Die Funktion des SV2A muss aber noch vollständig aufgeklärt werden.

Patsalos (2000) untersuchte die pharmakokinetischen Eigenschaften von LEV: LEV wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert und weist ein dosislineares pharmakokinetisches Profil auf. Die Plasmaproteinbindung ist minimal (<10%). Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%, die maximale Plasmakonzentration wird nach 1,3 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit für Erwachsene beträgt 6-8 Stunden, für Ältere 10-11 Stunden und für Kinder 6 Stunden. Bei zweimal täglicher Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach zwei Tagen erreicht.

Im Rattenhirn fanden Tong und Patsalos (2001) gegenüber dem Serum signifikant verlängerte Halbwertszeiten für LEV. Dieses könnte die länger als erwartete Wirkungsdauer von LEV und die damit einhergehende nur zweimal täglich nötige Einnahme erklären.

LEV wird nicht hepatisch metabolisiert. Der größte Teil (66%) wird unverändert renal eliminiert. Weitere 24% werden als durch Hydrolyse entstandener pharmakologisch inaktiver Metabolit ucb L057 mit dem Urin ausgeschieden. (Patsalos, 2000) Die Tagesdosis muss deshalb bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion individuell nach der Kreatinin-Clearance angepasst werden.

Nach Pellock et al. (2001), die die Pharmakokinetik von LEV in Kindern untersuchten, scheinen sich die pharmakokinetischen Eigenschaften von LEV bei Erwachsenen und Kindern nicht zu unterscheiden. Lediglich die LEV-Clearance liegt bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren ca. 30-40% höher als bei Erwachsenen, weshalb Pellock et al. (2001) hier eine Dosisanpassung auf 130-140% der empfohlenen Tagesdosis, gegeben in zwei Einzeldosen, empfehlen. Glauser et al. (2007) kamen bei der Untersuchung von Kleinkindern im Alter von 2 bis 46 Monaten

zu ähnlichen Ergebnissen und empfehlen auch hier eine Dosisanpassung nach Clearance.

LEV führt zu keinerlei Enzyminduktionen oder –hemmungen und es gibt keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, auch nicht mit Kontrazeptiva (Radtke, 2001, Perucca, 2006).

1.2.2 Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil von LEV bei Erwachsenen wurde in verschiedenen randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Multicenterstudien erforscht.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Asthenie und Schwindel. Pharyngitis, Rhinitis, Depression, Koordinationsstörungen und Nervosität sind seltener, aber bei den mit LEV behandelten Patienten häufiger als in den Placebogruppen. Bei 13% der mit LEV behandelten Patienten traten Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Agitation, Feindseligkeit, Ängstlichkeit) auf, im Gegensatz zu 6% der mit Placebo behandelten Patienten. (Harden, 2001, Sirsi und Safdieh, 2007)

Bei Kindern und Jugendlichen ergab sich ein vergleichbares Spektrum an Nebenwirkungen (Aksu, 2002, 2003, Glauser et al., 2006). Von einer erhöhten Rate an Verhaltensauffälligkeiten berichten Opp et al. (2005) bei Kindern und Jugendlichen, Perry und Benatar (2007) bei Kindern unter vier Jahren. Verhaltensauffälligkeiten scheinen insbesondere bei Patienten mit Lernbehinderung (Brodtkorb et al., 2003), bei Kindern mit mentaler Retardierung (Opp et al., 2005) sowie bei Kindern mit aggressivem Verhalten in der Vorgeschichte (Dinkelacker et al., 2003) aufzutreten.

1.2.3 Dosierung

Die Tagesdosis von LEV wird grundsätzlich auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Die Dosierung bei Säuglingen von 1 bis 6 Monaten sollte maximal 42 mg/kg Körpergewicht pro Tag betragen. Die therapeutische Initialdosis sollte zweimal täglich 7 mg/kg betragen. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen sollten in Schritten von zweimal täglich 7 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten.

Die Dosierung bei Säuglingen über 6 Monaten, Kindern und Jugendlichen sollte 60 mg/kg Körpergewicht pro Tag nicht überschreiten. Die therapeutische Initialdosis sollte zweimal täglich 10 mg/kg betragen. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen sollten in Schritten von zweimal täglich 10 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten.

Die Dosierung bei Kindern über 50 kg entspricht derjenigen bei Erwachsenen: Initialdosis zweimal täglich 500 mg, Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen, maximal 3000 mg pro Tag. (Fachinformation Keppra[®], 2009)

1.2.4 Wirksamkeit

Drei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudien mit insgesamt 904 Patienten im Alter von 14 bis 70 Jahren ergaben für LEV als Add-on-Therapie fokaler Epilepsien eine mittlere Reduktion der Anfallshäufigkeit je nach Dosis (1000-3000mg/d) von 17,1% bis 30,1%. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50% (Responder) erreichten 20,8% bis 39,6% der Patienten. (Privitera, 2001)

Verdru et al. (2005), Berkovic et al. (2007) und Noachtar et al. (2008) führten randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudien mit LEV als Add-On-Therapie bei idiopathisch generalisierten Epilepsien durch. Verdru et al. und Noachtar et al. untersuchten Patienten mit myoklonischen Anfällen, sie ermittelten Responder-Raten von 58,3% vs. 23,3% (Placebo) bzw. 56,7% vs. 21,7% (Placebo). Berkovic et al. beobachteten in ihrer Studie, die Kinder ab vier Jahren und Erwachsene bis 65 Jahre einschloss, eine Responder-Rate von 59,5% vs. 29,8% (Placebo) bei Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Die Wirksamkeit von LEV bei Kindern mit meist therapieschwierigen Epilepsien wurde in prospektiven, offenen Studien (z.B. Glauser et al., 2002, Lagae et. al., 2003, 2005, Grosso et al., 2005) und vielen retrospektiven Studien (z.B. Opp et al., 2005, Mandelbaum et. al., 2005, Tan und Appleton, 2004, Perry und Benatar, 2007, Grosso et al., 2007) untersucht.

Es wurden bislang drei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudien mit LEV als Add-On-Therapie bei Kindern mit partiellen Anfällen

durchgeführt: In der Studie von Glauser et al. (2006) erreichten 44,6% der Patienten eine Anfallszahlreduktion von mehr als 50% (Responder), verglichen mit 19,6% der Placebo-Gruppe. Pina-Garza et al. (2009) untersuchten 116 Patienten im Alter von 1 Monat bis 4 Jahre. Sie ermittelten eine Responder-Rate von 43,1% gegenüber 19,6% (Placebo). Die Nichtunterlegenheitsstudie von Levisohn et al. (2009) ergab eine Responder-Rate von 62,5% vs. 41,2% (Placebo).

Insgesamt weisen die Studien darauf hin, dass LEV als Add-On und Monotherapie bei Kindern zur Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien bei günstigem Nebenwirkungsprofil ähnlich erfolgreich und sicher einzusetzen ist wie bei Erwachsenen (Aksu, 2002, 2003, Glauser et al., 2006, Berkovic et al., 2007, Pina-Garza et al., 2009, Levisohn et al., 2009).

Dies rechtfertigt auch die in der vorliegenden Arbeit teilweise zulassungs-überschreitende Anwendung bei den zumeist recht jungen Patienten mit therapieschwierigen Epilepsien.

1.3 Fragestellung

Doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Multicenterstudien bei Patienten mit therapieschwierigen idiopathisch generalisierten Epilepsien ergaben bei 56,7% bis 72,2% der Patienten eine Anfallsreduktion von mehr als 50% (Responder) und 21,7% bis 24,1% der Patienten wurden anfallsfrei (Berkovic et al., 2007, Noachtar et al., 2008). Vergleichbare Studien von Glauser et al. (2006) und Pina-Garza et al. (2009) bei Patienten mit therapieschwierigen fokalen Epilepsien unterschiedlicher Genese wiesen 43,1% bis 44,6% Responder und 6,9% anfallsfrei gewordene Patienten auf. Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Studien kann vermutet werden, dass die LEV-Wirkung abhängig sein könnte von der Ätiologie der Epilepsie.

Fragestellung 1: In dieser explorativen Arbeit soll retrospektiv auf Basis von im Norddeutschen Epilepsiezentrum (NEZ) gesammelten Daten untersucht werden, ob die LEV-Wirkung abhängig von der Ätiologie der Epilepsie ist. Es sollen hierzu Patientengruppen mit idiopathischer, kryptogener und symptomatischer Ätiologie miteinander verglichen werden.

Primäre Untersuchungsgrößen sind Reduktion der Anfallszahl um mehr als 50%, mehr als 90% sowie die Rate der anfallsfreien Patienten. Diese explorative Arbeit

dient der Erstellung von Hypothesen, die dann in weiteren, prospektiven Untersuchungen zu prüfen wären.

Die Primärdaten für diese Arbeit wurden im elektronischen Anfallskalender Epivista[®] dokumentiert. Eine Datenauswertung mit Hilfe dieses Kalenders erfolgt auf die hier beschriebene Weise zum ersten Mal.

Fragestellung 2: Diese Arbeit soll deshalb auch die Frage beantworten, ob die Auswertung der elektronischen Dokumentation in Epivista[®] für zukünftige, umfangreichere Fragestellungen geeignet ist.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die Patientendaten entstammen dem Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche (NEZ) in Raisdorf/Schwentinental. Seit Juli 2007 wird die Behandlung aller Patienten des NEZ im elektronischen Anfallskalender Epivista® dokumentiert. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, deren Behandlung mit LEV zwischen Juli 2007 und September 2008 begonnen wurde.

Die tagesbezogenen Daten über die Anfallshäufigkeiten wurden von den Patienten oder von ihnen zur Seite stehenden Personen (Eltern, Betreuer, Assistenten) sowie von Pflegekräften (während stationärer Aufenthalte) im elektronischen Anfallskalender dokumentiert.

Voraussetzungen für den Einschluss der Patienten in die Untersuchung waren:

1. Die Behandlung mit Levetiracetam ist nach dem 01.07.2007 begonnen worden.
2. Die Patienten bzw. Sorgerechtsträger dokumentierten die Anfälle im elektronischen Anfallskalender Epivista. Hierbei wurde auch eine Papierdokumentation akzeptiert, die dann durch das Fachpersonal des Epilepsiezentrams in Epivista übertragen wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten,

1. die an bislang nicht effektiv behandelbaren Epilepsien mit nachgewiesenen Mutationen litten.
2. die aufgrund eines bioelektrischen Status mit LEV behandelt worden sind, ohne dass klinisch sichtbare Anfälle auftraten.
3. die LEV intravenös zur akuten Unterbrechung eines nonkonvulsiven Status erhalten haben.
4. deren Behandlung mit LEV nicht im Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche begonnen worden ist.
5. deren Dokumentation im elektronischen Anfallskalender Epivista nicht verwertbar war.
6. deren „Baseline“ oder Beobachtungszeit kürzer als sieben Tage war.

2.2 Der elektronische Behandlungskalender Epivista®

Die in dieser Arbeit untersuchten Daten wurden mit Hilfe des elektronischen Behandlungskalenders Epivista® dokumentiert.

Der elektronische Behandlungskalender Epivista® steht seit Januar 2004 als Onlineversion unter www.epivista.de kostenfrei für Patienten und Ärzte zur Verfügung (Rabending und Runge, 2004b). Es handelt sich um ein Datenbankprogramm, das eine elektronische Verlaufsdocumentation einer Epilepsie einschließlich Therapie ermöglicht. Die dokumentierten Daten lassen sich grafisch darstellen und zur Therapieoptimierung nutzen.

Das Programm steht in einer Patienten- und in einer Arztversion zur Verfügung. In der Arztversion können beliebig viele Patienten verwaltet werden, die Patientenversion ist für die Datenerfassung und –beurteilung eines Patienten ausgelegt. In übersichtlichen Eingabemasken kann der Patient seine Daten eingeben; das Programm ist so gestaltet, dass ein motivierter, am Computer durchschnittlich erfahrener Patient oder seine Angehörigen, Betreuer, Assistenten die Dateneingabe ohne Probleme durchführen können.

Es können Anfallsarten und –häufigkeiten, Medikamente mit ihren Tagesdosen, Serumspiegel, Status epileptici, Größe und Gewicht, Angaben über das Befinden, Tage der Monatsblutung bei Frauen sowie andere Ereignisse dokumentiert und grafisch dargestellt werden. Abbildung 1 zeigt eine Beispielgrafik. Auch schriftliche Aufzeichnungen für die Patientenakte können in Epivista festgehalten werden und bei Bedarf später gedruckt oder exportiert werden.

Die vom Patienten und gegebenenfalls vom Arzt eingegebenen Daten werden verschlüsselt über einen zentralen Epivista-Server synchronisiert, soweit der Patient und/oder die Sorgeberechtigten einem Datenaustausch zugestimmt haben.

Zur wissenschaftlichen Auswertung der Anfallsdaten gibt es eine Exportfunktion, die es erlaubt, über einen frei wählbaren Zeitraum eine Tabelle im Textdateiformat zu erstellen, in der tagesbezogen die Anfallsart und Anfallszahl aufgeführt werden. Als Beispiel siehe hierzu Abbildung 2. Eine solche Tabelle kann dann beispielsweise in Microsoft Excel importiert werden und für Berechnungen herangezogen werden.

(Rabending und Runge, 2001, 2002, 2004a, Baudhuin et al. 2010)

Abb. 1 Beispielgrafik Epivista®

Erstellt wurde ein Verlaufsdiagramm vom 20.05.08 bis zum 31.07.08 eines 8-jährigen Patienten (Patient 26) mit symptomatischer multifokaler Epilepsie im Rahmen eines Pallister-Killian-Syndroms. Die x-Achse beschreibt den Zeitverlauf in Monatsabschnitten. Die Anfälle pro Tag (Anzahl abzulesen auf rechter y-Achse) erscheinen je nach Anfallsart in verschiedenfarbigen vertikalen Balken, Medikamente mit Tagesdosen (Dosis abzulesen auf der linken y-Achse) erscheinen als verschiedenfarbige horizontale Linien, Dosisänderungen als rechteckige Sprünge. Die Dreiecke entsprechen den Serumkonzentrationen der Medikamente, die Konzentrationen sind auf der linken y-Achse in roter Schrift abzulesen. Die roten Linien „Baseline“ und „Beobachtungszeit“ wurden nachträglich eingefügt und werden im Abschnitt 2.2 Datenerhebung erläutert.

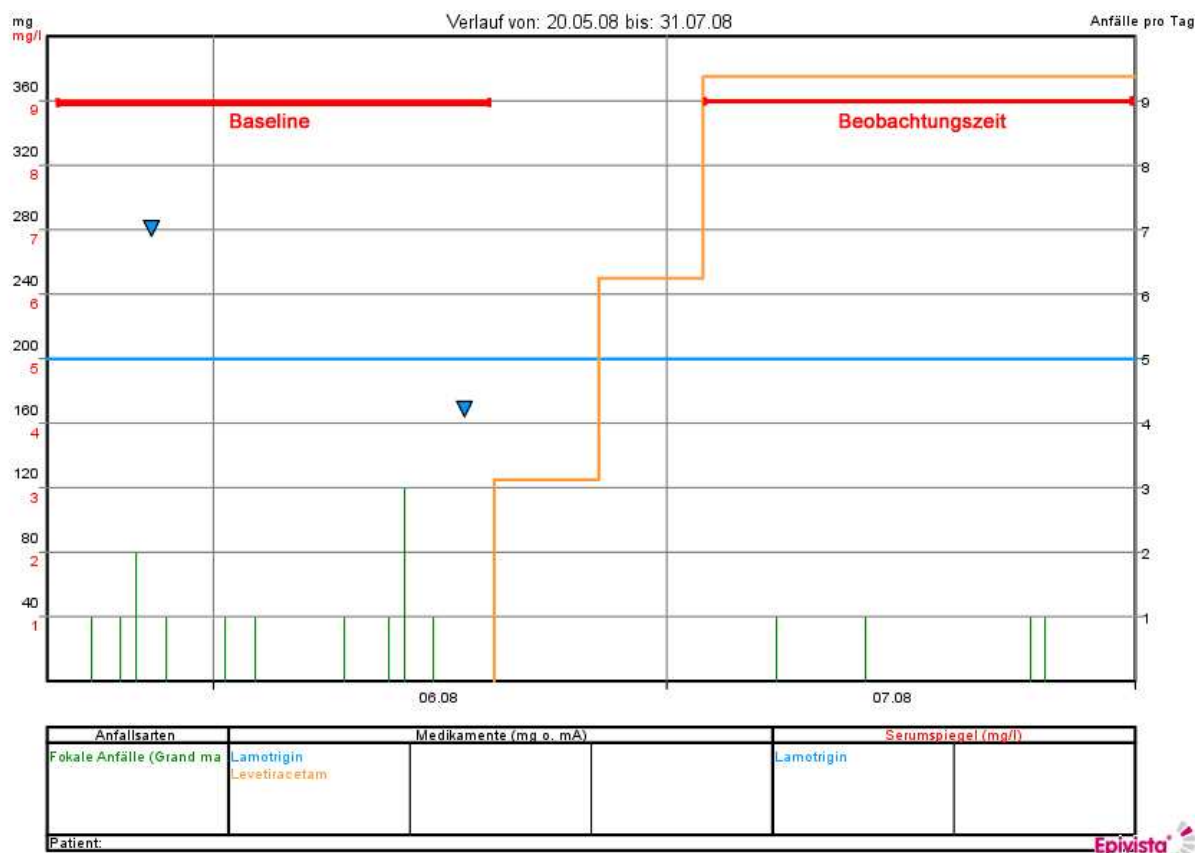


Abb. 2 Beispieltabelle Epivista®

Tabelle der „Baseline“ passend zum Verlaufsdiagramm (Abb. 1) eines 8-jährigen Patienten (Patient 26) mit symptomatischer multifokaler Epilepsie im Rahmen eines Pallister-Killian-Syndroms erstellt mit der Epivista-Exportfunktion.

Datum	Tagesfolge	Anfallsart	Zahl
22.05.2008	0	Fokale Anfälle (Grand mal)	0
23.05.2008	1	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
24.05.2008	2		0
25.05.2008	3	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
26.05.2008	4	Fokale Anfälle (Grand mal)	2
27.05.2008	5		0
28.05.2008	6	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
29.05.2008	7		0
30.05.2008	8		0
31.05.2008	9		0
01.06.2008	10	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
02.06.2008	11		0
03.06.2008	12	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
04.06.2008	13		0
05.06.2008	14		0
06.06.2008	15		0
07.06.2008	16		0
08.06.2008	17		0
09.06.2008	18	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
10.06.2008	19		0
11.06.2008	20		0
12.06.2008	21	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
13.06.2008	22	Fokale Anfälle (Grand mal)	3
14.06.2008	23		0
15.06.2008	24	Fokale Anfälle (Grand mal)	1
16.06.2008	25		0
17.06.2008	26		0
18.06.2008	27	Fokale Anfälle (Grand mal)	0
19.06.2008	28	Fokale Anfälle (Grand mal)	1

2.3 Datenerhebung

Es wurden von jedem Patienten

- das Alter bei Beginn der Levetiracetam-Behandlung
- die Anzahl der vorher eingesetzten Antikonvulsiva
- die Epilepsie-Diagnose
- die Ätiologie der Epilepsie
- die Medikamente in der „Baseline“
- die Co-Medikamente in der Beobachtungszeit

erfasst.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, gab es keine festen Zeitintervalle für die Zeit vor der Behandlung, im folgenden „Baseline“ genannt. Die Zeit während der Behandlung mit Levetiracetam begann mit dem Tag 0. Es wurde für die „Baseline“ und die Beobachtungszeit (s.u.) jeweils eine Tagesanzahl von 28 Tagen festgelegt. Wenn die in Epivista dokumentierte „Baseline“ oder Beobachtungszeit kürzer als 28 Tage war, wurde nach der Formel: *Anfallszahl/Tageszahl x 28 Tage* die Anfallszahl auf 28 Tage hochgerechnet. Diese Hochrechnung ist möglich, da nur in wenigen Fällen die „Baseline“ und die Beobachtungszeit deutlich weniger als 28 Tage betrugen.

Die „Baseline“ begann am Tag -28, wenn die in Epivista eingepflegten Daten 28 Tage vor die erste Einnahme von LEV zurückreichten. Ansonsten wurde mit oben angegebener Formel hochgerechnet. Die Beobachtungszeit begann, sobald die individuelle Eindosierungsphase mit LEV beendet war, d.h. bis entweder Anfallsfreiheit erreicht wurde, unerwünschte Wirkungen auftraten oder eine Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht täglich erreicht war. Im Fall, dass LEV aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder fehlender Wirksamkeit vor Ablauf einer Beobachtungszeit von 28 Tagen ab Erreichen der Zieldosis wieder abgesetzt worden war, wurde die Beobachtungszeit mit oben angegebener Formel hochgerechnet.

Eine beispielhaft eingezeichnete „Baseline“ und Beobachtungszeit finden sich in Abbildung 1 (rote horizontale Balken).

Es wurden nun pro Patient mit Hilfe der Epivista-Exportfunktion zwei Tabellen erstellt, eine Tabelle über den „Baseline“-Zeitraum und eine Tabelle über den Beobachtungszeitraum. Die Tabellen wurden in Microsoft Excel 2007 importiert und enthielten tagesbezogene Angaben über

- die Art der Anfälle
- die Anzahl der Anfälle.

Wenn es verschiedene Anfallsarten an einem Tag gab, so wurden die Anfallszahlen zu einer Gesamtanfallszahl pro Tag addiert. Die Berechnungsergebnisse aller Patienten für die Gesamtanfallszahl und die Tagesanzahl jeweils in „Baseline“ und Beobachtungszeit sowie das Alter bei Beginn der Levetiracetam-Behandlung, die Anzahl der vorherigen Antikonvulsiva, die Anzahl der Ko-Medikamente in der

Beobachtungszeit und die Ätiologie der Epilepsie sind dann in einer Excel-Tabelle als Datenblatt für den Import in das Statistikprogramm zusammengefasst worden. Mit dem Statistikprogramm PASW ist dann nach oben beschriebener Formel, wenn nötig, die Hochrechnung auf 28 Tage erfolgt.

In dieser Arbeit meint im Folgenden der Begriff Anfallszahl die Anfallszahl pro 28 Tage.

2.4 Datenauswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm PASW Statistics 17.0 (ehemals SPSS Statistics). Die Daten wurden mit Minimum, Maximum, Median und Quartilen beschrieben, weil die Daten nicht normalverteilt sind. Insbesondere die Streuung ist sehr groß.

Veränderungen der Anfallshäufigkeit zwischen „Baseline“ und Beobachtungszeit wurden innerhalb der Gruppen intraindividuell mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bewertet.

Unterschiede in der primären Untersuchungsgröße (Anfallszahlreduktion um mehr als 50%, mehr als 90% sowie die Rate der anfallsfreien Patienten) zwischen den drei Diagnosegruppen wurden mit dem exakten Fisher-Test auf Homogenität geprüft.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen werden durch die Angabe von p-Werten mitgeteilt. Ein signifikanter Effekt wurde angenommen, wenn $p \leq 0,05$ war. Auf eine Adjustierung der p-Werte wurde hier verzichtet, weil es sich um eine rein explorative Untersuchung handelt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Den Voraussetzungen für den Einschluss genügten N=49 Patienten.

Unter die Ausschlusskriterien fielen N=16 Patienten,

1. die an bislang nicht effektiv behandelbaren Epilepsien mit nachgewiesenen Mutationen litten (CDLK5-Mutation N=2, SCN1a-Mutation N=1, Heterozygote interstitielle Deletion von 3 Mb in 16p13 N=1).
2. die aufgrund eines bioelektrischen Status mit Levetiracetam behandelt worden sind, ohne dass klinisch sichtbare Anfälle auftraten (Diagnosen: ESES/CSWS N=1, Landau Kleffner Syndrom N=1)
3. die LEV intravenös zur akuten Unterbrechung eines nonkonvulsiven Status erhalten haben (N=1).
4. deren Behandlung mit Levetiracetam nicht im Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche begonnen worden ist (N=4).
5. deren Dokumentation im elektronischen Anfallskalender Epivista nicht verwertbar war (N=4).
6. deren „Baseline“ oder Beobachtungszeit kürzer als sieben Tage war (N=1).

Es ergab sich für die Untersuchung folglich eine Stichprobengröße von N=33 Patienten.

3.1.1 Gesamtstichprobe

Insgesamt sind N=33 Patienten in die Untersuchung einbezogen worden. 15 (45,5%) Patienten waren weiblich und 18 (54,5%) waren männlich.

Der Altersmedian lag bei 9,2 Jahren. Der jüngste Patient war bei Beginn der Therapie mit Levetiracetam 5 Monate und der älteste Patient 18,5 Jahre alt.

Die Patienten erhielten in der „Baseline“ und in der Beobachtungszeit im Median ein antiepileptisch-wirkendes (Ko-)Medikament, eine genauere Aufführung der Anzahl der (Ko-)Medikamente ist Tabelle 1 zu entnehmen. (Ko-)Medikamente waren Acetazolamid, Clobazam, Carbamazepin, Dexamethason, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rufinamid, Sultiam, Topiramat, Valproat,

Vigabatrin und Zonisamid. Einige Patienten erhielten Diazepam, Lorazepam, Midazolam oder Chloralhydrat als Bedarfsmedikation. Wie viele Patienten welche Bedarfsmedikation erhielten, ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tab. 1 Anzahl antiepileptisch-wirkender (Ko-)Medikamente in „Baseline“ und Beobachtungszeit

(Ko-)Medikamente	Patienten in der „Baseline“	Patienten in der Beobachtungszeit
0	3	4
1	15	19
2	12	10
3	3	0

Tab. 2 Bedarfsmedikation in „Baseline“ und Beobachtungszeit

Bedarfsmedikamente	Patienten in der „Baseline“	Patienten in der Beobachtungszeit
Diazepam	3	3
Lorazepam	2	1
Midazolam	1	2
Chloralhydrat	1	1

Die Patienten wurden in drei Gruppen je nach Ätiologie ihrer Epilepsie unterteilt in

- idiopathisch
- kryptogen
- symptomatisch.

Tabelle 3 zeigt eine Aufstellung aller N=33 untersuchten Patienten. Ihr sind Geschlecht, Alter, Diagnose und Ätiologie ihrer Epilepsie, Anzahl antiepileptisch wirkender Medikamente vor Beginn ihrer Therapie mit LEV, Anzahl der Ko-Medikamente, Anfallszahlen pro 28 Tage in „Baseline“ und Beobachtungszeit sowie die prozentuale Veränderung der Anfallszahl zu entnehmen.

Die Anzahl der antiepileptisch wirkenden Medikamente, mit denen die Patienten vor Beginn der Therapie mit LEV behandelt wurden, lässt auf die Therapieschwierigkeit der Epilepsien schließen. So erhielten die Patienten mit idiopathischer Epilepsie im Median 3 (Minimum 1, Maximum 4), die Patienten mit kryptogener Epilepsie im Median 3 (Minimum 2, Maximum 10) und die Patienten mit symptomatischer Epilepsie im Median auch 3 (Minimum 1, Maximum 11) verschiedene antiepileptisch wirkende Medikamente vor Beginn der LEV-Therapie.

Tab. 3 Auflistung aller N=33 untersuchten Patienten mit Geschlecht, Alter, Ätiologie und Diagnose ihrer Epilepsie, antiepileptisch wirkender Medikamente vor LEV-Therapie, Ko-Medikamente, Anfallszahlen „Baseline“ und Beobachtungszeit sowie prozentuale Veränderung; i=idiopathisch, s=symptomatisch, k=kryptogen, SfE=Symptomatisch fokale Epilepsie, SmfE=Symptomatisch multifokale Epilepsie

Pat.	Geschl.	Alter (Jahre)	Ätiolog.	Diagnose	Epilepsiebeginn	Ko-AEDs	Anfallszahl „Baseline“	Anfallszahl Beobachtungszeit	%-Reduktion
1	m	11,5	i	Jeavons-Syndrom	3	0	8	0	100
2	m	4,4	i	Myoklonisch-astatische Epilepsie (MAE)	3	1	32	103	-222
3	m	9,2	i	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS +)	3	1	16	0	100
4	m	4,1	i	Myoklonisch-astatische Epilepsie (MAE)	2	1	161	114	29
5	w	9,7	i	Idiopathisch fokale Epilepsie	4	1	292	2	99
6	w	4,7	i	Idiopathisch fokale Epilepsie	1	1	1	1	0
7	w	15,0	i	Idiopathisch fokale Epilepsie	2	2	1	0	100
8	w	5,7	i	Idiopathisch generalisierte Epilepsie	3	2	318	227	29
9	w	2,6	i	Idiopathisch generalisierte Epilepsie	1	1	26	20	23
10	m	9,7	s	SfE nach ALL und EBV ass.-Enzephalitis	11	2	420	239	43
11	m	13,5	s	SmfE bei neonataler Meningoenzephalitis	5	2	16	23	-44
12	m	12,6	s	Lennox-Gastaut-Syndrom	7	2	57	12	79
13	m	0,4	s	SmfE bei Porencephalie nach pränataler Hypoxie	3	2	10	39	-290
14	m	9,9	s	SfE bei postenzephalitischer Hippocampusklerose	4	1	4	4	0
15	m	5,6	s	SfE nach Mediainfarkt rechts	2	1	33	13	61
16	m	18,5	s	Symptomatisch multifokale Epilepsie	10	2	10	9	10
17	m	16,2	s	Symptomatisch fokale Epilepsie	3	1	4	1	75
18	m	5,7	s	SfE bei bilateraler Polymicrogyrie und kortikaler Dysplasie	3	2	14	3	79
19	m	9,5	s	SfE bei temporaler Arachnoidalzyste	3	0	42	34	19
20	w	11,3	s	Lennox-Gastaut-Syndrom	9	1	17	8	53
21	w	10,2	s	SfE bei Tuberöser Sklerose	10	1	28	41	-46
22	w	9,0	s	SfE bei periventrikulärer Leukomalazie	1	0	3	4	-33
23	w	13,9	s	SfE bei hypothalamischem Hamartom	4	1	249	16	94
24	w	5,8	s	SfE bei kortikaler Dysplasie	1	1	17	4	76
25	w	16,4	s	SfE bei Hemimegalenzephalie	10	1	7	6	14
26	m	8,4	s	SmfE bei Pallister-Killian-Syndrom	2	1	13	4	69
27	m	12,5	k	Kryptogene fokale Epilepsie	2	1	55	4	93
28	m	1,1	k	Kryptogene fokale Epilepsie nach West-Syndrom	3	2	3	0	100
29	m	4,8	k	Kryptogene multifokale Epilepsie	10	2	64	77	-20
30	w	13,2	k	Kryptogene fokale Epilepsie	3	1	1	0	100
31	w	0,4	k	Kryptogene fokale Epilepsie	2	1	40	35	13
32	w	5,2	k	Kryptogene fokale Epilepsie	2	0	13	2	85
33	w	6,0	k	Kryptogene fokale Epilepsie	3	1	157	167	-6

3.1.2 Gruppe idiopathischer Ätiologie

An einer Epilepsie idiopathischer Ätiologie waren N=9 Patienten erkrankt. Fünf (55,6%) waren weiblichen und vier (44,4%) waren männlichen Geschlechts, der Altersmedian lag bei 5,7 Jahren. Sechs Epilepsien waren generalisiert und drei fokal, die einzelnen Diagnosen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass sich die Anfallszahl von 26,0 Anfällen (Median) auf 2,0 Anfälle (Median) in der Beobachtungszeit erniedrigt hat.

Tab. 4 Daten Gruppe idiopathischer Ätiologie (N=9)

	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Anfallszahl „Baseline“	1,0	4,5	26,0	226,5	318,0
Anfallszahl Beobachtungszeit	0,0	0,0	2,0	108,5	227,0
„Baseline“ [Tage]	11,0	24,5	28,0	28,0	28,0
Beobachtungszeit [Tage]	7,0	21,5	28,0	28,0	28,0
Alter [Jahre]	2,6	4,2	5,7	10,6	15,0

3.1.3 Gruppe kryptogener Ätiologie

An einer Epilepsie kryptogener Ätiologie waren N=7 Patienten erkrankt, vier (57,1%) weibliche und drei (42,9%) männliche Patienten mit einem medianen Alter von 5,2 Jahren. Sechs Epilepsien waren fokal und eine multifokal. Die Diagnosen der einzelnen Patienten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 5 zeigt, dass sich die Anfallszahl von 40,0 (Median) in der „Baseline“ auf 4,0 (Median) in der Beobachtungszeit erniedrigt hat.

Tab. 5 Daten Gruppe kryptogener Ätiologie (N=7)

	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Anfallszahl „Baseline“	1,0	3,0	40,0	64,0	157,0
Anfallszahl Beobachtungszeit	0,0	0,0	4,0	77,0	167,0
„Baseline“ [Tage]	12,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Beobachtungszeit [Tage]	21,0	27,0	28,0	28,0	28,0
Alter [Jahre]	0,4	1,1	5,2	12,5	13,2

3.1.4 Gruppe symptomatischer Ätiologie

Eine ihrer Epilepsie zu Grunde liegende symptomatische Ursache hatten N=17 Patienten. Elf (64,7%) von ihnen waren männlich und sechs (35,3%) weiblich, im Median waren sie 9,8 Jahre alt. Zwölf Epilepsien waren fokal und fünf multifokal, die genauen Diagnosen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Aus Tabelle 6 geht hervor, dass sich die Anfallszahl von 16,0 Anfällen im Median in der „Baseline“ auf 9,0 Anfälle in der Beobachtungszeit verringert hat.

Tab. 6 Daten Gruppe symptomatischer Ätiologie (N=17)

	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Anfallszahl „Baseline“	3,0	8,5	16,0	37,5	420
Anfallszahl Beobachtungszeit	1,0	4,0	9,0	28,5	239
„Baseline“ [Tage]	8,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Beobachtungszeit [Tage]	10,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Alter [Jahre]	0,4	7,1	9,8	13,7	18,5

3.2 Statistische Auswertung innerhalb der Gruppen

3.2.1 Vergleich Dauer der „Baseline“ und Beobachtungszeit

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Dauer der „Baseline“ und der Dauer der Beobachtungszeit in den Gruppen beobachtet (idiopathisch $p=0,686$, kryptogen $p>0,999$ und symptomatisch $p>0,999$).

Die Hochrechnung auf 28 Tage erscheint somit gerechtfertigt.

3.2.2 Vergleich Anfallszahl in „Baseline“ und Beobachtungszeit

Es wurde geprüft, wie sich die Anfallszahlen der Patienten zwischen „Baseline“ und Beobachtungszeit verändert haben.

Die Abbildungen 3, 4 und 5 zeigen Parallelplots der Anfallszahlen in „Baseline“ und Beobachtungszeit der drei Gruppen. Die Wertepaare Anfallszahl in „Baseline“ und Anfallszahl in Beobachtungszeit sind je Patient mit einer Linie verbunden (die genauen Werte sind Tabelle 3 zu entnehmen).

Es zeigt sich, dass bei sieben Patienten mit idiopathischer Epilepsie die Anfallszahl um 29% bis 100% sank, während sie bei Patientin 6 gleich blieb und bei Patient 2 um

222% anstieg. Es wurde ein p-Wert von 0,093 für die Unterschiede in der Anfallszahl zwischen „Baseline“ und Beobachtungszeit ermittelt.

Fünf von sieben Patienten mit kryptogener Epilepsie hatten 13% bis 100% weniger Anfälle unter Therapie mit LEV, zwei Patienten (29 und 33) wiesen eine geringe Zunahme der Anfallszahl (20% bzw. 6%) auf. Es ergab sich für die Unterschiede ein p-Wert von 0,499.

In der Gruppe symptomatischer Ätiologie hatten zwölf Patienten 10% bis 94 % weniger Anfälle in der Beobachtungszeit, vier Patienten hatten 33% bis 290% mehr Anfälle und bei Patient 14 blieb die Anfallszahl gleich. Der p-Wert für die Unterschiede in der Anfallszahl zwischen „Baseline“ und Beobachtungszeit betrug 0,052.

Es konnte somit aufgrund der relativ geringen Fallzahlen zwar statistisch in keiner der drei Patientengruppen ein Unterschied in der Anfallszahl zwischen „Baseline“ und Beobachtungszeit nachgewiesen werden, jedoch verdeutlichen die Abbildungen 3 und 5, dass es bei den meisten Patienten mit idiopathischer und symptomatischer Epilepsie zu einer Abnahme der Anfallszahl während der Beobachtungszeit kam.

Bei der differenzierten Betrachtung der Anfallszahlreduktionen in Tabelle 3 fällt in den Patientengruppen idiopathischer und kryptogener Ätiologie auf, dass die Patienten entweder eine sehr hohe Reduktion bis hin zu Anfallsfreiheit oder einen sehr geringen Effekt bzw. einen Anstieg der Anfallszahl erfuhren: In der Gruppe mit idiopathischer Ätiologie wurden drei Patienten (Nr. 1 mit Jeavons-Syndrom; Nr. 3 mit GEFS+ und Nr. 7 mit idiopathisch fokaler Epilepsie) anfallsfrei und die Patientin 5 (idiopathisch fokale Epilepsie) erreichte eine Anfallsreduktion von 99%, hingegen erreichten die Patienten 4 (Myoklonisch-astatische Epilepsie), 8 und 9 (Idiopathisch generalisierte Epilepsien) nur eine Reduktion von <30%, Patientin 6 (Idiopathisch fokale Epilepsie) zeigte keine Veränderung und bei Patient 2 (Myoklonisch-astatische Epilepsie) stieg die Anfallszahl um 222%. Bei den Patienten mit kryptogener Ätiologie wurden die Patienten 28 und 30 (Kryptogen fokale Epilepsien) anfallsfrei und die Patienten 27 und 32 (Kryptogen fokale Epilepsien) erreichten eine Reduktion von ≥85%, hingegen erfuhr Patientin 31 (Kryptogen fokale Epilepsie) nur eine Reduktion von 13% und bei den Patienten 29 und 33 (Kryptogen fokale Epilepsien) stieg die Anfallszahl um bis zu 20%.

Abb. 3 Parallelplot der Anfallszahlen idiopathische Gruppe (N=9): Zahlen im Diagramm entsprechen Patientennummern in Tabelle 3. $p=0,093$ für Unterschied Anfallszahl „Baseline“ zu Beobachtungszeit.

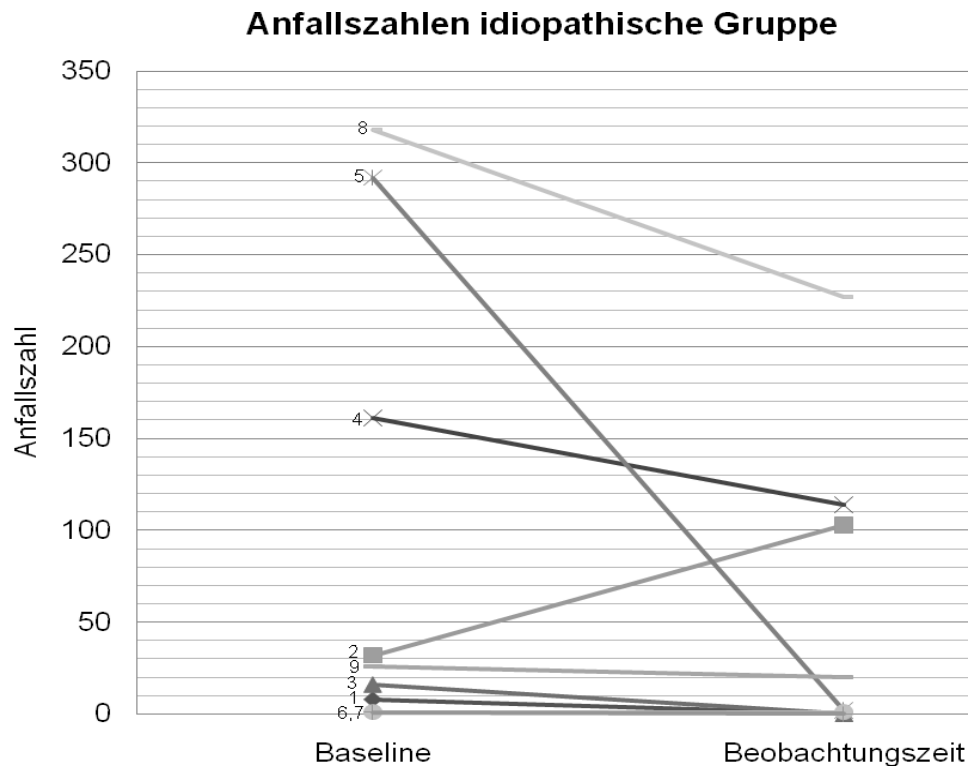


Abb. 4 Parallelplot der Anfallszahlen kryptogene Gruppe (N=7): Zahlen im Diagramm entsprechen Patientennummern in Tabelle 3. $p=0,499$ für Unterschied Anfallszahl „Baseline“ zu Beobachtungszeit.

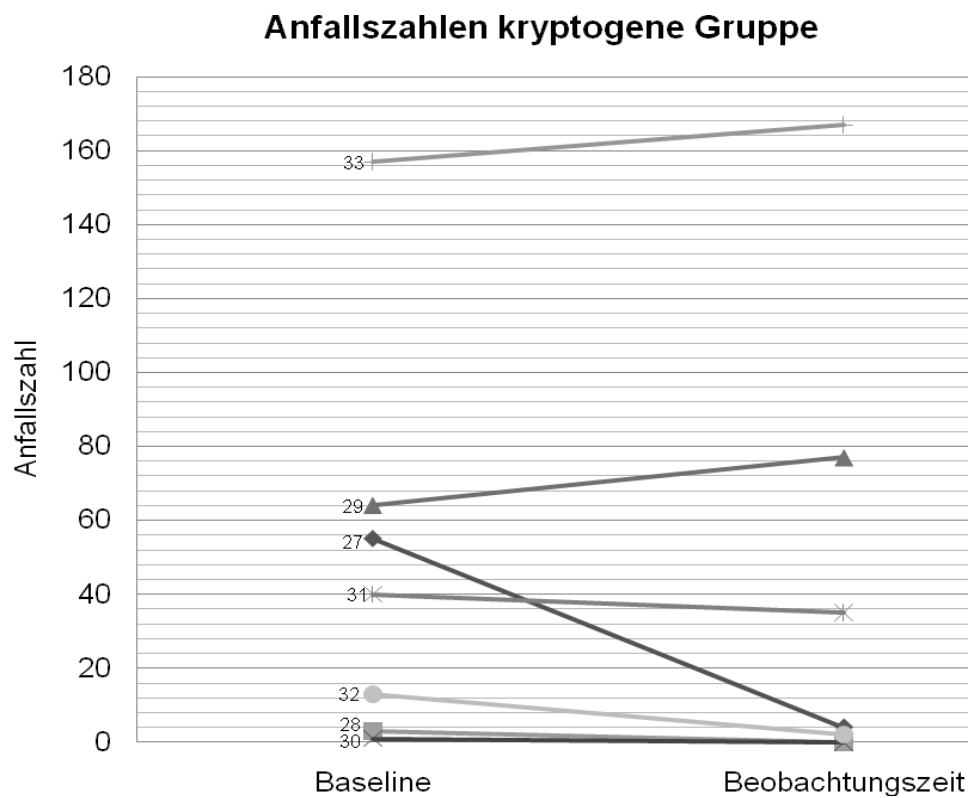
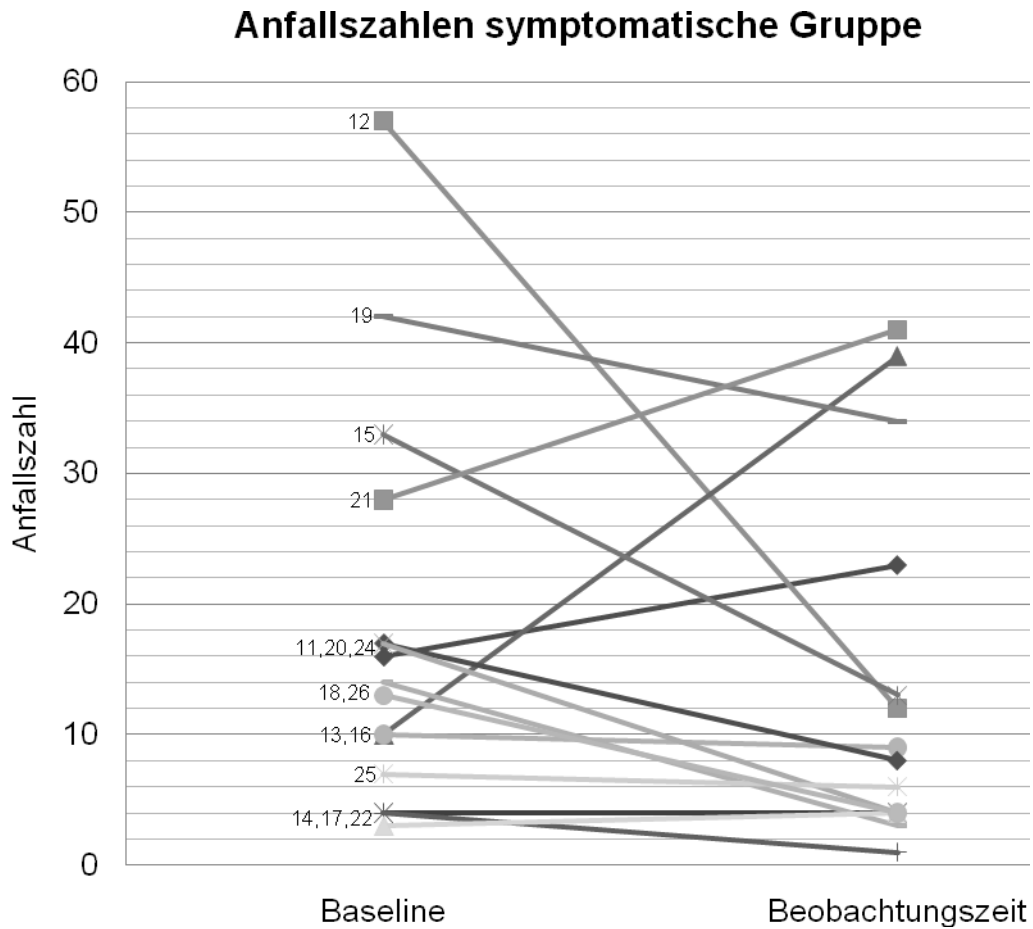


Abb. 5 Parallelplot der Anfallszahlen symptomatische Gruppe (N=15): Zahlen im Diagramm entsprechen Patientennummern in Tabelle 3, Patienten 10 und 23 zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt. $p=0,052$ für Unterschied Anfallszahl „Baseline“ zu Beobachtungszeit.



3.3 Statistische Auswertung im Gruppenvergleich

Es wurde im Folgenden zwischen den Gruppen verglichen, wie viele Patienten eine Anfallszahlreduktion von 50%, von 90% und von 100% hatten.

3.3.1 Anfallszahlreduktion um mehr als 50%

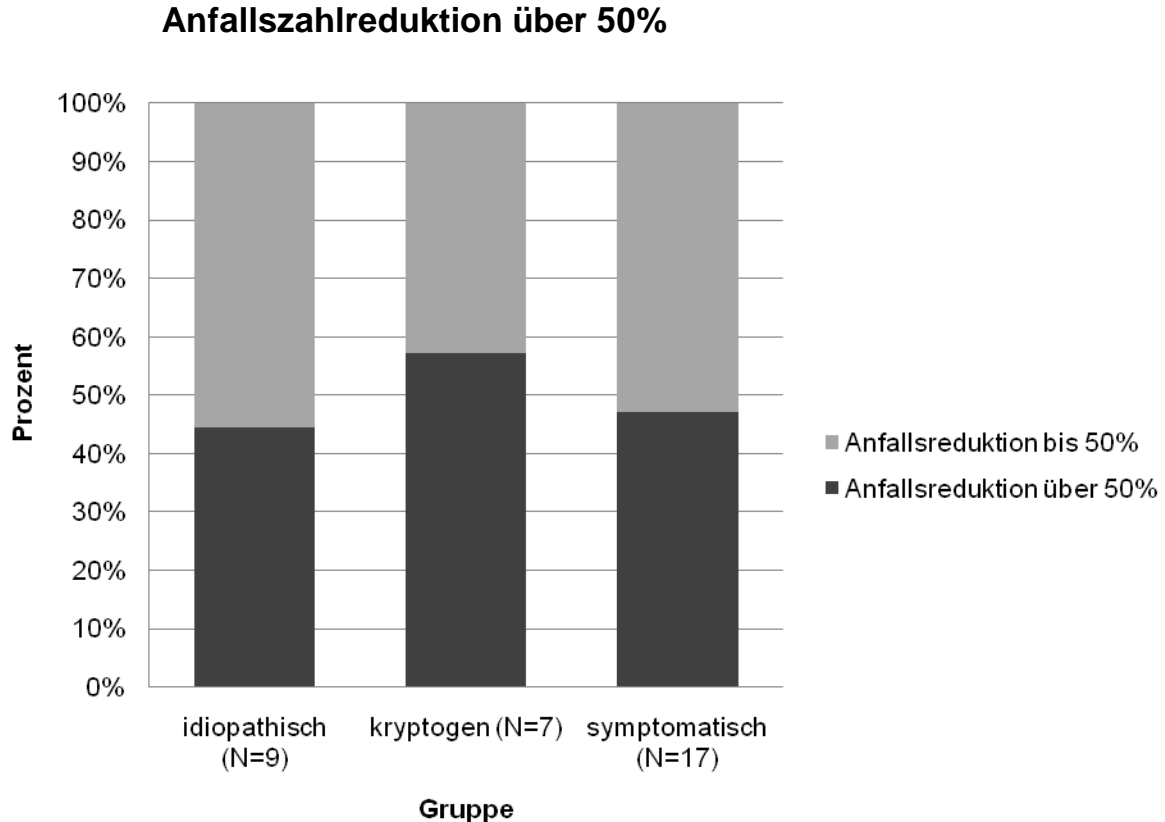
Im Erreichen einer Anfallszahlreduktion um mehr als 50% sind zwischen den Gruppen keine Unterschiede beobachtet worden ($p>0,999$).

Vier (44,4%) der Patienten mit idiopathischer Epilepsie, vier (57,1%) der Patienten mit kryptogener Epilepsie und acht (47,1%) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie erreichten eine Anfallszahlreduktion um mehr als 50% (siehe Abb. 6). Tabelle 7 zeigt die Mehrfeldertafel mit den absoluten Zahlen.

Tab. 7 Mehrfeldertafel Anfallszahlreduktion über 50%; keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,999$)

Gruppe	Anfallszahlreduktion >50%		Total
	nein	ja	
idiopathisch	5	4	9
kryptogen	3	4	7
symptomatisch	9	8	17
Total	17	16	33

Abb. 6 Anfallszahlreduktion über 50%; keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,999$)



3.3.2 Anfallszahlreduktion um mehr als 90%

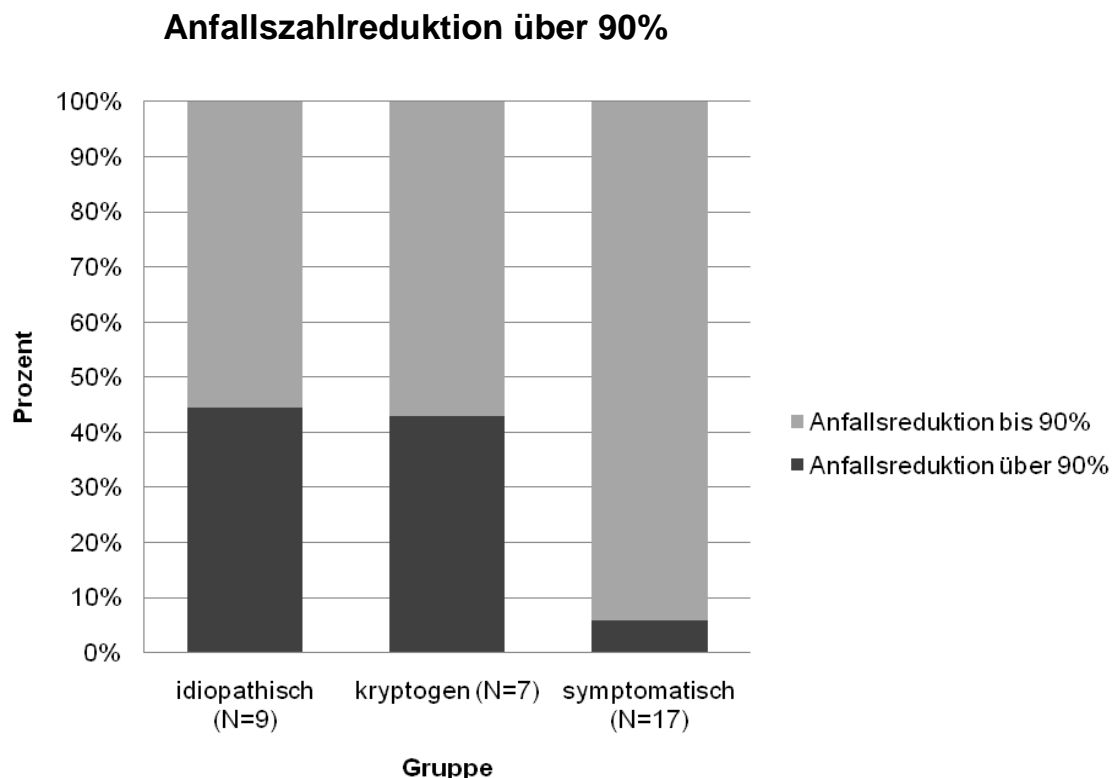
Im Erreichen einer Anfallszahlreduktion um mehr als 90% sind signifikante Unterschiede zugunsten der Patientengruppen mit idiopathischer und kryptogener Ätiologie gegenüber der mit symptomatischer Ätiologie beobachtet worden ($p=0,020$).

Eine Anfallszahlreduktion um mehr als 90% erreichten in der idiopathischen Gruppe vier (44,4%) Patienten, in der kryptogenen Gruppe drei (42,9%) und in der symptomatischen ein Patient (5,9%) (siehe Abb. 7). Tabelle 8 zeigt die Mehrfeldertafel mit den absoluten Zahlen.

Tab. 8 Mehrfeldertafel Anfallszahlreduktion um mehr als 90%; signifikante Unterschiede zugunsten der idiopathischen sowie der kryptogenen Gruppe gegenüber der symptomatischen Gruppe ($p=0,020$)

Gruppe	Anfallszahlreduktion >90%		Total
	nein	ja	
idiopathisch	5	4	9
kryptogen	4	3	7
symptomatisch	16	1	17
Total	25	8	33

Abb. 7 Anfallszahlreduktion über 90%; signifikante Unterschiede zugunsten der idiopathischen sowie der kryptogenen Gruppe gegenüber der symptomatischen Gruppe ($p=0,020$)



3.3.3 Erreichen von Anfallsfreiheit

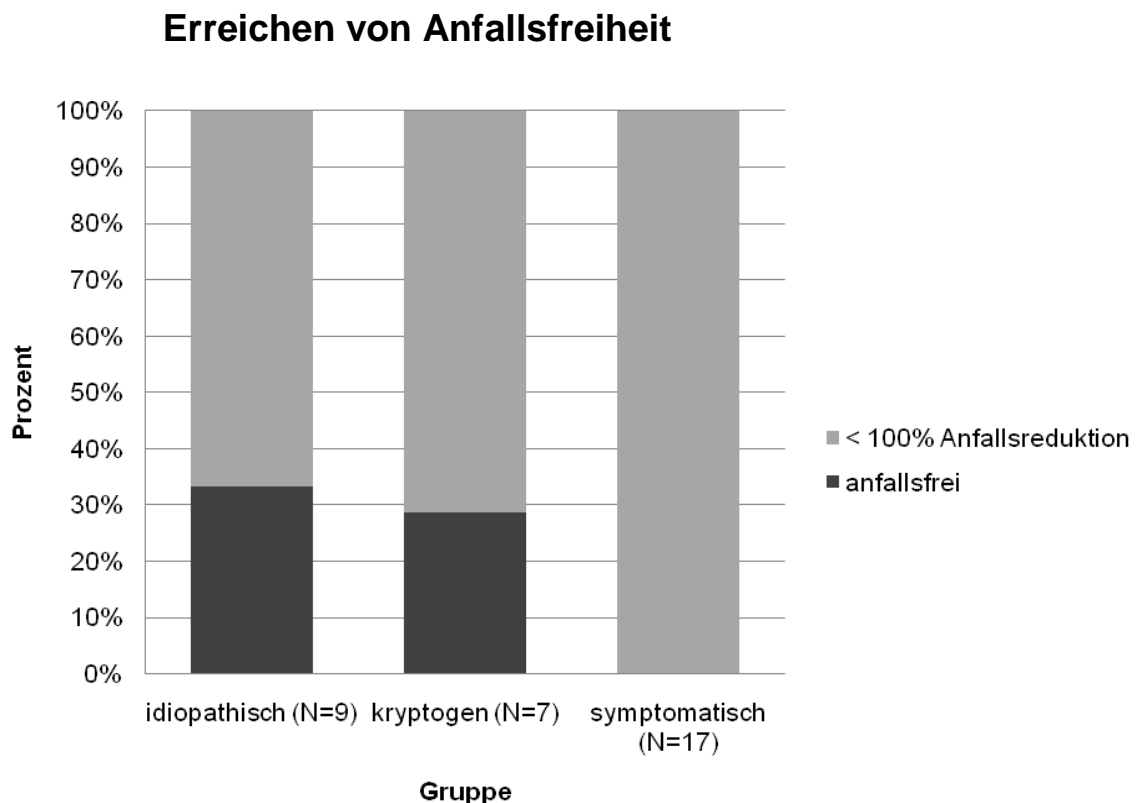
Im Erreichen von Anfallsfreiheit sind signifikante Unterschiede zugunsten der Patientengruppen mit idiopathischer und kryptogener Ätiologie gegenüber der mit symptomatischer Ätiologie beobachtet worden ($p=0,021$).

Mit idiopathischer bzw. kryptogener Ätiologie der Epilepsie wurden drei (33,3%) bzw. zwei (28,6%) der Patienten anfallsfrei, hingegen kein Patient mit einer symptomatisch bedingten Epilepsie (s. Abb. 8). Tabelle 9 zeigt die Mehrfeldertafel mit den absoluten Zahlen.

Tab. 9 Mehrfeldertafel Anfallsfreiheit unter LEV-Therapie; die idiopathische und kryptogene Gruppe haben jeweils einen gegenüber der symptomatischen Gruppe signifikant höheren Anteil anfallsfreier Patienten ($p=0,021$)

Gruppe	Anfallsfreiheit		Total
	nein	ja	
idiopathisch	6	3	9
Kryptogen	5	2	7
symptomatisch	17	0	17
Total	28	5	33

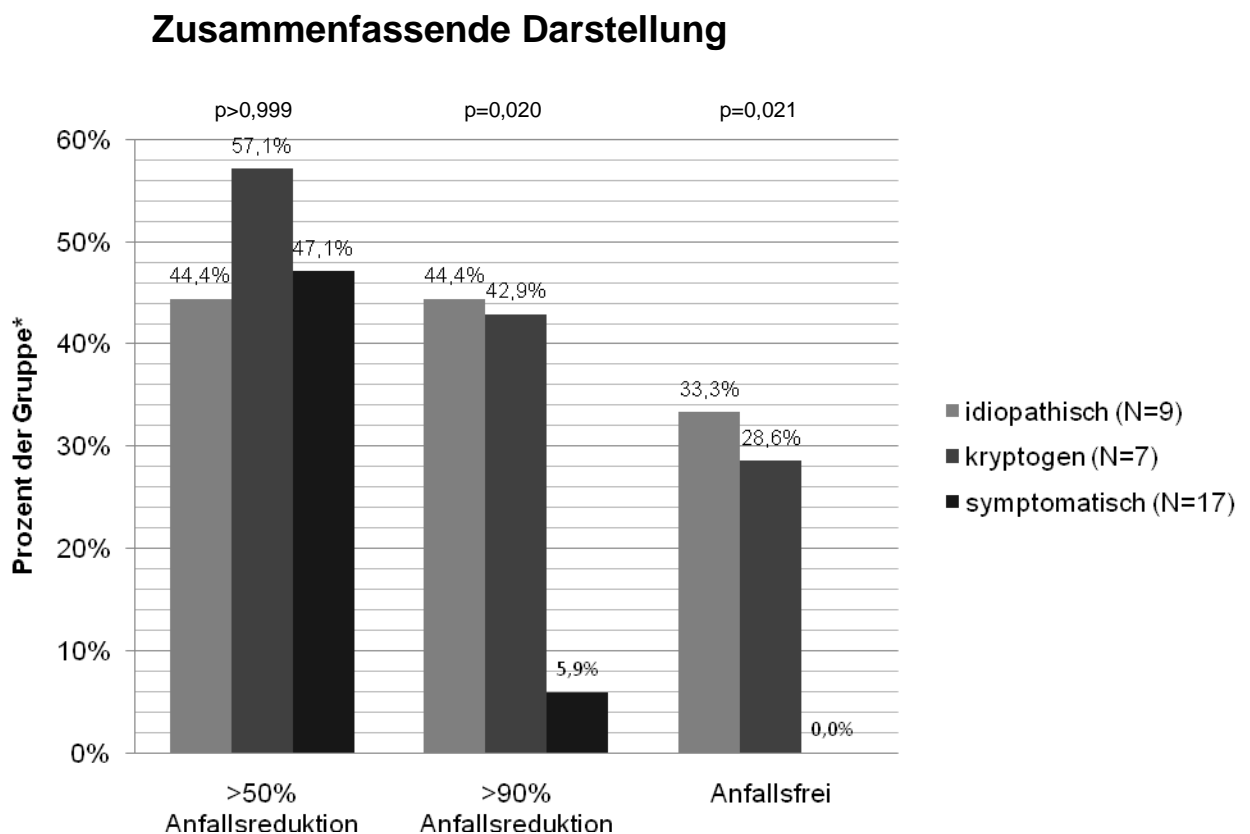
Abb. 8 Erreichen von Anfallsfreiheit; die idiopathische und kryptogene Gruppe haben jeweils einen gegenüber der symptomatischen Gruppe signifikant höheren Anteil anfallsfreier Patienten ($p=0,021$)



3.3.4 Zusammenfassende Darstellung

In Abbildung 9 wurden die Ergebnisse der Anfallszahlreduktionen und des Erreichens von Anfallsfreiheit zusammengefasst. Die Prozentwerte sind kumuliert dargestellt.

Abb. 9 Zusammenfassende Darstellung der Anfallszahlreduktion und des Erreichens von Anfallsfreiheit; Anfallszahlreduktion >50% keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,999$), Anfallszahlreduktion >90% ($p=0,020$) und anfallsfreie Patienten ($p=0,021$) signifikante Unterschiede zugunsten der idiopathischen sowie kryptogenen Gruppe gegenüber der symptomatischen Gruppe, *Prozentwerte sind kumuliert



4 Diskussion

Zum Wirksamkeitsnachweis eines antiepileptisch wirkenden Medikamentes wird von der European Medicines Agency (EMA, 2010) empfohlen, in der statistischen Auswertung klinischer Studien eine Anfallsreduktion von mehr als 50% gegenüber der ursprünglichen Anfallsfrequenz zur Definition sog. Responder zu verwenden. In der täglichen klinischen Praxis hingegen bedeutet eine Anfallsreduktion von 50% für Patienten mit vielen Anfällen meist keine wesentliche Verbesserung, es wird vielmehr das Erreichen von Anfallsfreiheit mit keinen oder möglichst geringen Therapienebenwirkungen als Ziel der antiepileptischen Therapie angestrebt. Ausnahme bilden therapierefraktäre Patienten, für diese soll eine maximale Anfallskontrolle bei tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht werden, so dass man bei einigen dieser Patienten vom Ziel der Anfallsfreiheit durch Pharmakotherapie abrücken kann (Louis, 2009). Angesichts des überwiegend pharmakoresistenten Patientenkollektivs eines Epilepsiezentrums wurde in der vorliegenden Arbeit eine Anfallszahlreduktion um mehr als 90% als klinisch relevante Verbesserung akzeptiert.

Klinisch relevante Therapieerfolge (Anfallszahlreduktion >90%, Anfallsfreiheit) wurden in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung häufiger bei Patienten mit idiopathischen sowie mit kryptogenen Epilepsien im Vergleich zu symptomatischen Epilepsien erreicht: Von den neun Patienten mit idiopathischer Epilepsie wurden drei anfallsfrei und einer erfuhr eine Reduktion >90%, von den sieben Patienten mit kryptogener Epilepsie wurden zwei anfallsfrei und einer erreichte eine Anfallsreduktion >90%, hingegen erreichte nur einer von 17 Patienten mit symptomatischer Epilepsie eine Reduktion >90%. Diese Ergebnisse unterstützen die Ausgangshypothese, dass die LEV-Wirkung abhängig von der Ätiologie der Epilepsie ist. Möglicherweise ist LEV im Kindes- und Jugendalter besser bei therapieschwierigen Epilepsien mit idiopathischer Ätiologie als mit symptomatischer Ätiologie wirksam.

Es ist allerdings unklar, warum LEV bei der Behandlung kryptogener Epilepsien einen Vorteil im Vergleich zu den symptomatischen Epilepsien zeigt. Angesichts der kleinen Fallzahl könnte es sich um ein falsch positives Ergebnis handeln. Die Ätiologie bei den sog. kryptogenen Epilepsien ist unklar, dennoch wird üblicherweise

das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie vermutet (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). Die Daten der vorliegenden Untersuchung sind mit der alternativen Hypothese vereinbar, dass es sich bei einem Teil der als kryptogen eingeordneten Epilepsien um bislang unklassifizierte idiopathische (d.h. genetisch bedingte) Epilepsien handelt.

Die beim eigenen therapieschwierigen Patientenkollektiv ermittelten Raten der Anfallsreduktion von über 50% („Responder-Raten“) unter Levetiracetam-Medikation lagen bei Patienten mit idiopathischer Epilepsie (44,4%) etwas niedriger und bei Patienten mit symptomatischer (57,1%) bzw. kryptogener (47,1%) Epilepsie etwas höher als die „Responder-Raten“ in doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Multicenterstudien (Berkovic et al., 2007, Noachtar et al., 2008, Glauser et al., 2006, Pina-Garza et al., 2009). Berkovic et al. und Noachtar et al. ermittelten Responder-Raten von 56,7% bis 72,2% bei Patienten mit idiopathischen Epilepsien, Glauser et al. und Pina-Garza et al. kamen auf 43,1 bis 44,6% bei Patienten mit therapieschwierigen fokalen Epilepsien unterschiedlicher Genese. Die Rate der unter LEV anfallsfreien Patienten mit idiopathischen Epilepsien lag mit 33,3% etwas höher als bei Berkovic et al. (24,1%) und Noachtar et al., (21,7%). Auch der Anteil der unter LEV anfallsfreien Patienten mit kryptogenen Epilepsie lag mit 28,6% höher als bei Glauser et al. (6,9%).

Bei der differenzierten Betrachtung der Anfallszahlreduktionen (vgl. Tab. 3) fiel ein „Alles-oder-Nichts“-Phänomen in den Patientengruppen idiopathischer und kryptogener Epilepsien auf: Die Patienten erfuhren entweder eine sehr hohe Reduktion bis zu Anfallsfreiheit oder einen sehr geringen Effekt bzw. einen Anstieg der Anfallszahl. Dieser starke therapeutische Effekt ist angesichts des therapieschwierigen Patientenkollektivs beachtlich.

Das im eigenen Patientenkollektiv beobachtete „Alles-oder-Nichts“-Phänomen könnte auf eine spezifische Wirkung von LEV bei einzelnen idiopathischen bzw. „kryptogenen“ Epilepsien-Syndromen hindeuten.

Eine weitere, prospektiv angelegte Untersuchung zur Testung der aus retrospektiv analysierten Daten erstellten Hypothese einer möglicherweise besseren Wirksamkeit von LEV bei Epilepsien idiopathischer und kryptogener Ätiologie ist vor dem

Hintergrund dieser Ergebnisse angebracht. Sollte sich die Hypothese des „Alles-oder-Nichts“-Phänomens in der kryptogenen Gruppe bestätigen, wäre diese auf Hinweise für das Vorliegen einer (ggf. noch nicht beschriebenen oder akzeptierten) idiopathischen (vermutlich polygen vererbten) Epilepsie zu prüfen. Eventuelle zukünftige molekulargenetische Befunde bei Patienten mit idiopathischer bzw. kryptogener Ätiologie mit guter Wirksamkeit von LEV, könnten ggf. neue Aufschlüsse hinsichtlich des Wirkmechanismus von LEV sowie der Pathophysiologie polygen vererbter Epilepsien bringen.

In dieser Arbeit erfolgte erstmals eine (retrospektive) Auswertung der elektronischen Dokumentation von Behandlungsverläufen bei Kindern und Jugendlichen mit therapieschwierigen Epilepsien. Die elektronische Dokumentation erfolgte im Rahmen des im Juli 2007 begonnenen Epivista[®]-Projektes am NEZ, mit dem eine hohe Dokumentationsrate von 84% der Patienten erreicht werden konnte (Baudhuin et al., 2010). Die Fortführung dieses Projekt wird weitere retrospektive Datenauswertungen sowie ggf. auch prospektive Analysen von realen Behandlungsverläufen im klinischen Alltag außerhalb prospektiver klinischer Studien erlauben. Möglicherweise lassen sich mit dieser Methodik zusätzliche Erkenntnisse gewinnen, die in randomisierten kontrollierten Studien angesichts deren festgelegter „artifizieller“ Methodik nicht erreichbar sind.

5 Zusammenfassung

Das Antiepileptikum Levetiracetam (LEV) ist wirksam bei symptomatischen, kryptogenen und idiopathischen Epilepsien. Beim Vergleich von Studien, in denen die Wirksamkeit von LEV überprüft wurde, kann vermutet werden, dass die LEV-Wirkung abhängig von der Ätiologie der Epilepsie sein könnte.

In dieser explorativen Arbeit soll retrospektiv untersucht werden, ob die LEV-Wirkung abhängig von der Ätiologie der Epilepsie ist. Hierzu werden Patientengruppen mit idiopathischer, kryptogener und symptomatischer Ätiologie miteinander verglichen. Primäre Untersuchungsgrößen sind die Anfallszahlreduktion um mehr als 50%, mehr als 90% sowie die Rate der anfallsfreien Patienten.

Die Primärdaten für diese Arbeit wurden im elektronischen Anfallskalender Epivista® dokumentiert. Es wurden von jedem Patienten Anfallszahl in „Baseline“ und Beobachtungszeit, Alter, Anzahl vorheriger Antikonvulsiva, Epilepsie-Diagnose, Ätiologie der Epilepsie, Medikamente in der „Baseline“ und Co-Medikamente in der Beobachtungszeit erfasst. „Baseline“ und Beobachtungszeit betrugen jeweils 28 Tage. In wenigen Fällen war die dokumentierte Zeit kürzer, in diesen Fällen wurde auf 28 Tage hochgerechnet.

Die Daten von 33 therapieschwierigen Patienten im Alter von 5 Monaten bis 18,5 Jahren konnten ausgewertet werden. Neunundzwanzig Patienten erhielten LEV als Add-On, vier als Monotherapie. Idiopathisch waren N=9 Epilepsien (fokal N=3, generalisiert N=6), kryptogen N=7 (fokal N=6, multifokal N=1) und symptomatisch N=17 (fokal N=12, multifokal N=5).

Anfallszahlreduktionen um mehr als 50%, mehr als 90% sowie Anfallsfreiheit wurden bei den idiopathischen Epilepsien mit 44%, 44% sowie 33%, bei den kryptogenen mit 57%, 43% sowie 29% und bei den symptomatischen mit 47%, 6% sowie 0% beobachtet. Im Erreichen einer Anfallszahlreduktion >90% und von Anfallsfreiheit ergaben sich signifikante Unterschiede zugunsten der idiopathischen sowie kryptogenen Gruppe gegenüber der symptomatischen Gruppe ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse unterstützen die Ausgangshypothese, dass die LEV-Wirkung abhängig von der Ätiologie der Epilepsie ist. Möglicherweise ist LEV im Kindes- und

Jugendalter besser bei therapieschwierigen Epilepsien mit idiopathischer Ätiologie als mit symptomatischer Ätiologie wirksam.

Es ist allerdings unklar, warum LEV bei der Behandlung kryptogener Epilepsien - bei denen üblicherweise das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie vermutet wird – einen Vorteil im Vergleich zu den symptomatischen Epilepsien zeigt. Angesichts der kleinen Fallzahl könnte es sich um ein falsch positives Ergebnis handeln. Vereinbar sind die Ergebnisse aber auch mit der alternativen Hypothese, dass es sich bei einem Teil der als kryptogen eingeordneten Epilepsien um bislang unklassifizierte idiopathische (d.h. genetisch bedingte) Epilepsien handelt.

Bei der differenzierten Betrachtung der Anfallszahlreduktionen fiel ein „Alles-oder-Nichts“-Phänomen in den Patientengruppen idiopathischer und kryptogener Epilepsien auf: Die Patienten erfuhren entweder eine sehr hohe Reduktion bis zu Anfallsfreiheit oder einen sehr geringen therapeutischen Effekt bzw. einen Anstieg der Anfallszahl. Diese Beobachtung könnte auf eine spezifische Wirkung von LEV bei einzelnen idiopathischen bzw. „kryptogenen“ Epilepsie-Syndromen hindeuten.

Eine weitere, prospektiv angelegte Untersuchung zur Testung der Hypothese einer möglicherweise besseren Wirksamkeit von LEV bei Epilepsien idiopathischer und kryptogener Ätiologie ist vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse angebracht. Sollte sich die Hypothese des „Alles-oder-Nichts“-Phänomens in der kryptogenen Gruppe bestätigen, wäre diese auf Hinweise für das Vorliegen einer (ggf. noch nicht beschriebenen oder akzeptierten) idiopathischen (vermutlich polygen vererbten) Epilepsie zu prüfen. Eventuelle zukünftige molekulargenetische Befunde bei Patienten mit idiopathischer bzw. kryptogener Ätiologie mit guter Wirksamkeit von LEV könnten ggf. neue Aufschlüsse hinsichtlich des Wirkmechanismus von LEV sowie der Pathophysiologie polygen vererbter Epilepsien bringen.

6 Nachtrag

Nach Abschluss der Datenerhebung im Mai 2009 und Fertigstellung der Dissertationsarbeit, ergaben sich bei zwei Patienten nach Durchführung eines 3-Tesla-MRTs im Juni 2010 neue Befunde. Dieses führte bei Patient 12 zur Änderung der Diagnose in ein Lennox-Gastaut-Syndrom kryptogener Ätiologie und bei Patient 17 zur Änderung der Diagnose in eine idiopathische fokale Epilepsie.

Die Ergebnisse der Auswertung unter Berücksichtigung dieser neuen Erkenntnisse sind im August 2010 zur Publikation eingereicht worden.

7 Literaturverzeichnis

Aksu, F. (2002): Levetiracetam bei Kindern mit therapierefraktären Epilepsien: Eine Literaturübersicht. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 1, 21-24

Aksu, F. (2003): Levetiracetam in der Behandlung der Epilepsien im Kindesalter – Ein Statusbericht. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 2, 68-71

Baudhuin, J., Heydenreich, F., Rabending, G., Stephani, U., Boor, R. (2010): E-Health in der pädiatrischen Epileptologie. Z Epileptol 23, 47-52

Berg, A., Shinnar, S., Levy, S., Testa, F. (1999): Newly Diagnosed Epilepsy in Children: Presentation at Diagnosis. Epilepsia 40, 445-452

Berkovic, S., Knowlton, R., Leroy, R., Schiemann, J., Falter, U. (2007): Placebo-controlled study of Levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology 69, 1751-1760

Besser, R. und Gross-Selbeck, G. (2003): Epilepsiesyndrome – Therapiestrategien. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Brodtkorb, E., Klees, T., Nakken, K., Lossius, R., Johannessen, S. (2004): Levetiracetam in adult patients with and without learning disability: focus on behavioral adverse effects. Epilepsy Behav 5, 231-235

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989): Proposals for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30, 389-399

Dinkelacker, V., Dietl, T., Widman, G., Lengler, U., Elger, C. (2003): Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of Levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. Epilepsy Behav 4, 537-547

Doose, H. (1998): Epilepsien um Kindes- und Jugendalter. 11. Auflage, Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg

EMA (2010): Guideline On Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Treatment Of Epileptic Disorders. Committee For Medicinal Products For Human Use, London, Doc. Ref.: CHMP/EWP/566/98 Rev. 2

Fachinformation Keppra® (Stand September 2009):

<http://www.ucb.de/fachkreise/fachinformationen/fachinformationen-a-n/keppra>, Stand der Website 17.02.2010

Glauser, T., Pellock, J., Bebin, E., Fountain, N., Ritter, F., Jensen, C., Shields, W. (2002): Efficacy and Safety of Levetiracetam in Children with Partial Seizures: An Open-label Trial. *Epilepsia* 43, 518-524

Glauser, T., Ayala, R., Elterman, R., Mitchell, W., Van Orman, C., Gauer, L., Lu, Z. (2006): Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive Levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 66, 1654-1660

Glauser, T., Mitchell, W., Weinstock A., Bebin, M., Chen, D., Coupoez, R., Stockis, A., Lu, Z. (2007): Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia* 48, 1117-1122

Grosso, S., Franzoni, E., Coppola, G., Iannetti, A., Verrotti, A., Cordelli, D.M., Marchiani, V., Pascotto, A., Spalice, A., Acampora, B., Morgese, G., Balestri, P. (2005): Efficacy and safety of Levetiracetam: An add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 14, 248-253

Grosso, S., Cordelli, D., Franzoni, E., Coppola, G., Capovilla, G., Zamponi, N., Verrotti, A., Morgese, G. Balestri, P. (2005): Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 16, 345-350

Harden, C. (2001): Safety Profile of Levetiracetam. *Epilepsia* 42 (Suppl. 4), 36-39

ILAE Commission Report (1997): The Epidemiology of the Epilepsies: Future Directions. *Epilepsia* 38, 614-618

Kaminski, R., Gillard, M., Leclercq, K., Hanon, E., Lorent, G., Dasselès, D., Matagne, A., Klitgaard, H. (2009): Proepileptic phenotype of SV2A-deficient mice is associated with reduced anticonvulsant efficacy of levetiracetam. *Epilepsia* 50, 1729-1740

Klitgaard, H. (2001): Levetiracetam: The preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs?. *Epilepsia* 42 (Suppl. 4), 13-18

Lagae, L., Buyse, G., Deconinck, A., Ceulemans, B. (2003): Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 7, 123-128

Lagae, L., Buyse, G., Ceulemans, B. (2005): Clinical experience with Levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 14, 66-71

Levisohn, P., Mintz, M., Hunter, S., Yang, H., Jones, J. (2009): Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* 50, 2377–2389

Löscher, W., Hönack, D., Rundfeldt, C. (1998): Antiepileptogenic Effects of the Novel Anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the Kindling Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Pharmacol and Exp Ther* 284, 474-479

Louis, E. (2009): Minimizing AED Adverse Effects: Improving Quality of Life in the Interictal State in Epilepsy Care. *Curr Neuropharmacol* 7, 106-114

Lynch, B., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S., Matagne, A., Fuks, B. (2004): The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 9861-9866

Mandelbaum, D., Bunch, M., Kugler, S., Venkatasubramanian, A., Wollack, J. (2005): Efficacy of Levetiracetam at 12 Months in Children Classified by Seizure Type, Cognitive Status, and Previous Anticonvulsant Drug Use. *J Child Neurol* 20, 590-594

Niespodziany, I., Klitgaard, H., Margineanu, D. (2001): Levetiracetam inhibits the high-voltageactivated Ca^{2+} current in pyramidal neurons of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 306, 5-8

Noachtar, S., Andermann, E., Meyvisch, P., Gough, W., Schiemann-Delgado, J. (2008): Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 70, 607-616

Opp, J., Tuxhorn, I., May, T., Kluger, G., Wiemer-Kruel, A., Kurlemann, G., Gross-Selbeck, G., Rating, D., Brandl, U., Bettendorf, U., Härtel, C., Korn-Merker, E. (2005): Levetiracetam in children with refractory epilepsy: A multicenter open label study in Germany. *Seizure* 14, 476-484

- Patsalos, P. (2000): Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Th* 85, 77-85
- Pellock, J., Glauser, T., Bebin, E., Fountain, N., Ritter, F., Coupez, R., Shields, W. (2001): Pharmacokinetic Study of Levetiracetam in Children. *Epilepsia* 42, 1574-1579
- Perry, M. und Benatar, M. (2007): Efficacy and Tolerability of Levetiracetam in Children Younger than 4 Years: A Retrospective Review. *Epilepsia* 48, 1123-1127
- Perucca, E. (2006): Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 61, 246-255
- Pina-Garza, J., Nordli Jr, D., Rating, D., Yang, H., Schiemann-Delgado, J., Duncan, B. (2009): Adjunctive Levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 50, 1141-1149
- Privitera, M. (2001): Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials. *Epilepsia* 42 (Suppl. 4), 31-35
- Rabending, G. und Runge, U. (2001): Der elektronische Behandlungskalender Epilepsie (Epivista®) – ein neues Instrument zur Therapieführung. *Neurol Rehabil*, 7 (6), 273-280
- Rabending, G. und Runge, U. (2002): Der elektronische Behandlungskalender Epilepsie (Epivista®). *Z Epileptol* 15, 2-5
- Rabending, G. und Runge, U. (2004a): Computergestützte Dokumentation. In: Fröscher, W., Vassella, F., Hufnagel, A. (Hrsg.), *Die Epilepsien*, 2. Auflage, S. 752-757, Schattauer GmbH, Stuttgart
- Rabending, G. und Runge, U. (2004b): Epivista® - Elektronischer Behandlungskalender Epilepsie jetzt online. *Epikurier* 2/2004, Zeitschrift vom Landesverband Epilepsie Bayern e.V., Schwanstetten und Epilepsie Bundes-Elternverband e.V., Wuppertal, online <http://www.epikurier.de>
- Radtke, R. (2001): Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Epilepsia* 42 (Suppl. 4), 24-27
- Siemes, H. und Bourgeois, B. (2001): Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Sirsi, D. und Safdieh, J. (2007): The safety of Levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf* 6, 241-250

Tan, M. und Appleton, R. (2004): Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure* 13, 142-145

Tong, X. und Patsalos P. (2001): A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol* 133, 867-874

Verdru, P., Wajgt, A., Schiemann, D., Noachtar, S. (2005): Efficacy and Safety of Levetiracetam 3000 mg/d as Adjunctive Treatment in Adolescents and Adults Suffering from Idiopathic Generalised Epilepsy with Myoclonic Seizures. *Epilepsia* 46 (Suppl. 6), 56-57

8 Lebenslauf

Name:	Gerwin Alexander Michaelsen
Wohnort:	Adolfplatz 1, 24105 Kiel
Geburtsdatum:	14. Dezember 1985
Geburtsort:	24768 Rendsburg
Eltern:	Dr. med. Axel Michaelsen, Arzt Elke Michaelsen, Apothekerin
Geschwister:	Sina Michaelsen, Ärztin Dr. Sandra Landgraf, Apothekerin
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Schulbildung:	
September 1989 bis Juni 1993	Emil-Nolde-Schule Büdelsdorf
August 1993 bis Mai 2005	Gymnasium Kronwerk Rendsburg
Mai 2005	Abitur
Studium:	
Oktober 2005	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel im WS 05/06
August 2007	Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note -sehr gut-
August 2010	Beginn des Praktischen Jahres im Friedrich-Ebert Krankenhaus Neumünster, Kliniken für Innere Medizin
Famulaturen:	
Februar/März 2008	Krankenhausfamulatur im Klinikum Nordfriesland, Klinik Tönning, auf den Stationen Innere und Chirurgie
August 2008	Praxisfamulatur bei Dr. A. Michaelsen, niedergelassener FA für Allgemeinmedizin in Rendsburg

August/September 2008	Krankenhausfamulatur in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
März 2009	Krankenhausfamulatur in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
September/Oktober 2009	Praxisfamulatur bei Dr. Schroeder und PD Dr. Hinrichsen, niedergelassene FÄ für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie in Kiel
März 2010	Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Mund, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
August 2010	Beginn des Praktischen Jahres im Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster, Kliniken für Innere Medizin

Publikationen:

Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epilepsie:

Michaelson, G., Doege, C., Hedderich, J., Stephani, U., Boor, R. (2010): Efficacy of levetiracetam in children and adolescents with epilepsy of various etiology. *Epilepsia*, 51 (Suppl. 2), 5, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02595.x

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Herrn Boor danke ich besonders für die Überlassung des Themas und die außerordentlich gute und zu allen Zeiten engagierte Betreuung meiner Arbeit und die viele Zeit, die Sie dafür aufgewendet haben.

Vielen Dank Herrn Hedderich für die sehr gute statistische Beratung.

Herrn Prof. Stephani danke ich für das Durchsehen und die kritischen Kommentare und für die gute Unterstützung beim Vortrag in Wiesbaden.

Mein Dank gilt Herrn Prof. May aus Greifswald.

Vielen Dank Aaron Baudhuin für die Einarbeitung in Epivista und die Raisdorfer Aktensammlung und für die Sprachkompetenz im Englischen.

Ich danke Corinna Doege für ihre Mithilfe.

Dank gilt auch Herrn Prof. Rabending.

Vielen Dank an meine Familie und meine Freundin, ihr habt mich immer unterstützt.